

Verzeichnisse

| | |
|-----------------------------|------|
| Inhaltsverzeichnis..... | i |
| Tabellenverzeichnis..... | v |
| Abbildungsverzeichnis..... | vi |
| Abkürzungsverzeichnis | viii |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Lungenkrebs..... | 1 |
| 1.1.1 Definitionen..... | 1 |
| 1.1.2 Vorkommen | 1 |
| 1.1.3 Klassifikation..... | 2 |
| 1.1.3.1 Pathologische Klassifikation | 2 |
| 1.1.3.2 TNM-Klassifikation | 6 |
| 1.1.4 Pathophysiologie | 7 |
| 1.1.4.1 Initiation..... | 7 |
| 1.1.4.2 Promotion..... | 8 |
| 1.1.4.3 Progression | 9 |
| 1.1.4.4 Invasion und Metastasierung | 10 |
| 1.1.5 Tumorstroma | 11 |
| 1.1.5.1 Angiogenese | 12 |
| 1.1.5.2 Entzündungszellen..... | 13 |
| 1.1.6 Therapie | 17 |
| 1.1.7 Lungentumormodelle | 18 |
| 1.1.7.1 Lewis Lung Carcinoma 1-Lungentumormodell | 18 |
| 1.1.7.2 K-ras ^{LA2} -Lungentumormodell | 19 |
| 1.1.7.3 SP-C-c-raf-1-BxB-23-Lungentumormodell..... | 22 |
| 1.2 Pulmonale Hypertonie | 24 |
| 1.2.1 Definition..... | 24 |
| 1.2.2 Vorkommen | 24 |
| 1.2.3 Klassifikation..... | 25 |
| 1.2.4 Pathophysiologie | 26 |
| 1.2.5 Therapie | 30 |

| | | |
|---------|---|----|
| 1.2.6 | Immunzellen bei pulmonaler Hypertonie | 31 |
| 1.2.6.1 | T-Lymphozyten | 32 |
| 1.2.6.2 | Makrophagen | 33 |
| 1.2.6.3 | Dendritische Zellen | 33 |
| 1.3 | Vom Lungentumor zur pulmonalen Hypertonie | 34 |
| 1.3.1 | Thrombembollen | 34 |
| 1.3.2 | Tumorzellenbollen | 36 |
| 1.4 | Ziel der Arbeit | 39 |
| 2 | Material und Methoden | 40 |
| 2.1 | Material | 40 |
| 2.1.1 | Versuchstiere | 40 |
| 2.1.2 | Tierversuchsgenehmigung | 41 |
| 2.1.3 | Humanes Donormaterial | 41 |
| 2.1.3.1 | Ethische Stellungnahme | 41 |
| 2.1.3.2 | Patientenangaben | 42 |
| 2.1.4 | Material und Geräte für Zellkultur | 43 |
| 2.1.4.1 | Verbrauchsmaterialien | 43 |
| 2.1.4.2 | Zellen, Medien und Substanzen | 43 |
| 2.1.4.3 | Systeme und Geräte | 44 |
| 2.1.5 | Material und Geräte für Tierexperimente | 44 |
| 2.1.5.1 | Verbrauchsmaterialien | 44 |
| 2.1.5.2 | Injektionslösungen und Substanzen | 46 |
| 2.1.5.3 | Systeme und Geräte | 46 |
| 2.1.6 | Material und Geräte für Histologie | 48 |
| 2.1.6.1 | Verbrauchsmaterialien | 48 |
| 2.1.6.2 | Lösungen, Kits und Antikörper | 48 |
| 2.1.6.3 | Systeme und Geräte | 51 |
| 2.2 | Methoden | 52 |
| 2.2.1 | Kultur von Lewis Lung Carcinoma 1-Zellen | 52 |
| 2.2.1.1 | Subkultivierung und Trypsinierung | 52 |
| 2.2.1.2 | Kryokonservierung | 53 |
| 2.2.1.3 | Revitalisierung | 54 |
| 2.2.2 | Intravenöse Applikation von LLC1-Zellen in die laterale Schwanzvene | 55 |
| 2.2.2.1 | Vorbereitung der LLC1-Zellsuspension | 55 |
| 2.2.2.2 | Intravenöse Injektion in die laterale Schwanzvene | 56 |
| 2.2.3 | Echokardiographie | 57 |
| 2.2.3.1 | Aufteilung der Tiergruppen | 57 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.2.3.2 | Zeitpunkt der echokardiographischen Untersuchungen | 58 |
| 2.2.3.3 | Echokardiographische Verlaufskontrolle und erhobene Parameter | 60 |
| 2.2.4 | Hämodynamische Messung am Ganztier | 63 |
| 2.2.4.1 | Vorbereitung und Narkose | 63 |
| 2.2.4.2 | Messungen des systolischen rechtsventrikulären Blutdrucks und des systemisch arteriellen Blutdrucks | 64 |
| 2.2.4.3 | Auswertung des aufgezeichneten systemisch arteriellen und systolisch rechtsventrikulären Blutdrucks | 66 |
| 2.2.4.4 | Probenentnahme | 66 |
| 2.2.5 | Histologie | 68 |
| 2.2.5.1 | Fixierung der entnommenen Organproben | 68 |
| 2.2.5.2 | Entwässerung, Einbetten und Schneiden des Gewebes | 69 |
| 2.2.5.3 | Färbeprotokolle | 70 |
| 2.2.6 | Histologische Auswertung | 79 |
| 2.2.6.1 | Bestimmung des Tumor-Areals und Nicht-Tumor-Areals | 79 |
| 2.2.6.2 | Anzahl der vermessenen Gefäße | 80 |
| 2.2.6.3 | Morphometrische Analyse der medialen Wandstärke | 80 |
| 2.2.6.4 | Morphometrische Analyse des Muskularisierungsgrades | 81 |
| 2.2.6.5 | Bestimmung der vaskulären Zellzahlen CD3-, CD68- und CD209-positiver Zellen | 82 |
| 2.2.6.6 | Analyse des Kollagengehalts des rechten Ventrikels | 82 |
| 2.2.7 | Statistische Auswertung | 83 |
| 3 | Ergebnisse | 84 |
| 3.1 | Tierexperimentelle Studien | 84 |
| 3.1.1 | LLC1-Lungentumormodell | 84 |
| 3.1.1.1 | Allgemeinbefinden und klinische Befunde | 84 |
| 3.1.1.2 | Echokardiographie | 86 |
| 3.1.1.3 | Invasive Untersuchung | 89 |
| 3.1.1.4 | Histologische Auswertung | 92 |
| 3.1.2 | K-ras ^{LA2} -Lungentumormodell | 97 |
| 3.1.2.1 | Allgemeinbefinden und klinische Befunde | 97 |
| 3.1.2.2 | Echokardiographie | 98 |
| 3.1.2.3 | Invasive Untersuchung | 101 |
| 3.1.2.4 | Histologische Auswertung | 104 |
| 3.1.3 | SP-C-c-raf-BxB-23-Lungentumormodell | 109 |
| 3.1.3.1 | Allgemeinbefinden und klinische Befunde | 109 |
| 3.1.3.2 | Echokardiographie | 111 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 3.1.3.3 | Invasive Untersuchung | 114 |
| 3.1.3.4 | Histologische Auswertung | 117 |
| 3.2 | Humane histologische Studie | 122 |
| 3.2.1 | Histologische Begutachtung | 122 |
| 3.2.2 | Gefäßmorphometrie | 123 |
| 3.2.3 | Quantifizierung von Immunzellen in den pulmonalen Gefäßwänden | 128 |
| 3.2.3.1 | Quantitative Bestimmung CD3-positiver T-Lymphozyten | 128 |
| 3.2.3.2 | Quantitative Bestimmung CD68-positiver Makrophagen | 131 |
| 3.2.3.3 | Quantitative Bestimmung CD209-positiver dendritischer Zellen | 133 |
| 4 | Diskussion | 135 |
| 4.1 | Wahl der Tiermodelle | 135 |
| 4.1.1 | Lewis Lung Carcinoma 1-Lungentumormodell | 136 |
| 4.1.2 | K-ras ^{LA2} -Lungentumormodell | 138 |
| 4.1.3 | SP-C-c-raf-1-BxB-23-Lungentumormodell | 139 |
| 4.2 | Auswirkung der Lungentumoren auf die Hämodynamik | 140 |
| 4.3 | Auswirkung der Lungentumoren auf die kardiale Funktion | 143 |
| 4.4 | Auswirkung der Lungentumoren auf die Blutoxygenierung und den Hämatokrit | 150 |
| 4.5 | Auswirkung der Lungentumoren auf die Gefäßmorphometrie | 153 |
| 4.6 | Mögliche beteiligte Mechanismen | 157 |
| 4.7 | Klinische Bedeutung und Ausblick | 164 |
| 5 | Zusammenfassung | 167 |
| 6 | Summary | 169 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 171 |
| 8 | Danksagung | 188 |